

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom)**

Berlin, den 22. November 2019

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 832,

Auftrag: A19-60, Version 1.0, Stand: 30.10.2019:

[https://www.iqwig.de/download/A19-60\\_Cemiplimab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-60_Cemiplimab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2019-08-01-D-466:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/475/>

## Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....	4
Einleitung .....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Kritik an den eingereichten Studien .....	5
Kurzdarstellung der Studien .....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
Fazit .....	6
Literaturverzeichnis.....	7

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate kutaner Plattenepithelkarzinome in Deutschland ist steigend und wird für 2010–2014 mit 26,9/100.000 berichtet (1). Es besteht eine deutliche Altersabhängigkeit; eine besondere Häufung und ein aggressiveres Wachstumsverhalten bestehen nach Organtransplantation und bei langfristiger Immunsuppression. Die erkrankungsspezifische Mortalität ist mit 0,65/100.000/Jahr für Männer und 0,30/100.000/Jahr für Frauen gering (1).

Die komplette lokale Exzision bewirkt eine hohe Heilungsrate, Lokalrezidive werden bei 3–5 % beschrieben. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung wird auf 2–5 % geschätzt; das Fernmetastasierungsrisiko ist gering und wird mit 0,4 % berichtet (2).

Bei lokal nicht sanierbaren Tumoren oder nach inkompletter Resektion besteht die Indikation zu einer Radiotherapie, in Einzelfällen auch als Radiochemotherapie (1;3). Bei Lymphknotenmetastasierung bewirkt eine regionäre Lymphadenektomie eine Verbesserung der Tumorkontrolle, bei signifikantem Lymphknotenbefall erfolgt danach eine adjuvante Radiotherapie.

Eine systemische Therapie ist erst bei Fernmetastasierung oder nach Ausschöpfung operativer oder strahlentherapeutischer Optionen indiziert. Hierfür gibt es jedoch nur unkontrollierte, teils ältere Studien mit geringer Patientenzahl. Eingesetzt werden vor allem Platin-haltige Chemotherapien und EGFR-gerichtete Therapien wie Cetuximab oder Gefitinib, hiermit sind befristete Rückbildungen erreichbar. Die berichteten Remissionsraten variieren erheblich zwischen 15 % und 86 % (1;3;4); es gibt hierfür derzeit keine etablierte systemische Standardtherapie und keine arzneimittelrechtliche Zulassung.

Cemiplimab wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 28.06.2019 mit einem „conditional approval“ zugelassen (2).

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (5).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt: [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 7]

Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>
1	erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
2	erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best Supportive Care (BSC) <sup>b</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).  
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

### Kritik an den eingereichten Studien

Der pU schreibt im Modul 4A des Dossiers:

„Untersuchungsergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen lagen aufgrund des ein-armigen Designs der Zulassungsstudie nicht vor. Daher war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. [Dossier pU, Modul 4A, S. 62]

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der ZVT wurde ein nicht-adjustierter (historischer oder naiver) indirekter Vergleich durchgeführt, bei dem die Ergebnisse der nicht kontrollierten Phase-II-Studie R2810-ONC-1540 und der nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie der DeCOG [Dermatologic Cooperative Oncology Group] verglichen wurden. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in beiden Studien wurde ein nicht-adjustierter Vergleich der relevanten Studienarme durchgeführt. Dieses Vorgehen stellt die bestmögliche Evidenz dar, erlaubt jedoch nur eingeschränkte Interpretation.“

Dieses Vorgehen erlaubt keine tragfähige Interpretation, die Studienkollektive sind nicht vergleichbar: Die DeCOG-Studie (6) schloss eine erhebliche Anzahl von Patienten mit relevanten negativen Prognosefaktoren ein, welche für die R2810-ONC-1540-Studie ein Ausschlusskriterium bildeten: ECOG-Score > 1, Zustand nach Organtransplantation, laufende oder innerhalb fünf Jahren stattgehabte immunsuppressive Therapie sowie maligne solide oder hämatologische Neoplasie. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten

in der DeCOG-Studie lag mindestens eines dieser ungünstigen Merkmale vor. Die Angabe des pU, dass die Patientenpopulationen der Studien R2810-ONC-1540 und DeCOG als vergleichbar anzusehen seien, ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4–6, 9–12; Dossier pU, Modul 4A, S. 102]

### Kurzdarstellung der Studien

Die Studie R2810-ONC-1540 (7) ist eine noch laufende, offene, nichtkontrollierte, multi-zentrische Studie an 193 Patienten mit mehreren Untergruppen. Relevant ist vor allem Gruppe 3, da die Patienten in den anderen Gruppen Cemiplimab nicht in der zugelassenen Dosierung erhielten. Diese Gruppe 3 wird vom pU für den indirekten Vergleich herangezogen, sie umfasst 56 Patienten, davon zwölf nur mit Lymphknotenmetastasen, 43 mit Fernmetastasen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 104]

Die DeCOG-Studie (6) ist eine retrospektive Untersuchung einer historischen Kohorte von Patienten, welche 2010 und 2011 in 24 Zentren in Deutschland und Österreich behandelt wurden. 99 Patienten wiesen einen ECOG-Score 0–1, 21 Patienten einen Score von 2–4 auf, bei 70 Patienten wird der Score nicht berichtet.

Von den 190 eingeschlossenen Patienten der DeCOG-Studie wurden vom pU ausschließlich die systemisch behandelten berücksichtigt. Hiervon werden getrennt 33 Patienten mit ECOG 0/1/nicht berichtet und 15 Patienten mit ECOG 0–1 hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgewertet. Laut Publikation (6) erfolgten 23 Chemotherapien, davon sieben in Kombination mit Cetuximab. Weiterhin erfolgten 16 EGFR-gerichtete Therapien (15 Cetuximab-Monotherapien und eine Panitumumab-Monotherapie). 5/12 (42 %) der Platin-basierten Therapien bewirkten eine Remission, darunter eine komplette Remission (CR). Unter Cetuximab-basierten Therapien kam es bei 4/22 (18 %) zu einer Remission, darunter eine CR. [Dossier pU, Modul 4A, S. 104]

Leider erlaubt schon die enorme Heterogenität der Studienpopulation keinen Vergleich mit den Patienten der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540.

Die hohe Verzerrung der eingereichten Daten hatte bereits schon das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kritisiert (8).

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Den Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird zugestimmt. Cemiplimab ist eine wirk-same neue Substanz zur Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms, jedoch kann ein Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels aussagekräftiger Daten nicht gezeigt werden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 6, 14–15]

### Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist ein **Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, **nicht belegt**.

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_S3\\_Aktinische\\_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf) (letzter Zugriff: 11. November 2019). AWMF-Register-Nummer: 032/022OL. Langversion 1.0, Stand: Juni 2019
2. European Medicines Agency (EMA): Libtayo® - Cemiplimab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 7. November 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000, EMA/CHMP/368468/2019. London, 26. April 2019.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) -squamous cell skin cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 11. November 2019). Version 1.2020, Stand: 2. Oktober 2019.
4. Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A: Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg* 2017; 43: 40-49.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Libtayo® – 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
6. Hillen U, Leiter U, Haase S et al.: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018; 96: 34-43.
7. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341-351.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592> (letzter Zugriff: 7. November 2019). London, 7. August 2019.